

АНЕКС I

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ПРОИЗВОД



1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Мимпара 30 mg филм обложени таблети.
Мимпара 60 mg филм обложени таблети.
Мимпара 90 mg филм обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 30 mg цинакалцет (како хидрохлорид).
Секоја таблета содржи 60 mg цинакалцет (како хидрохлорид).
Секоја таблета содржи 90 mg цинакалцет (како хидрохлорид).

Експииенси со познат ефект:

Секоја 30 mg таблета содржи 2.74 mg лактоза.
Секоја 60 mg таблета содржи 5.47 mg лактоза.
Секоја 90 mg таблета содржи 8.21 mg лактоза.

За целата листа на експииенси види во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм обложена таблета (таблета).

Светло зелена, овална, филм обложена таблета означена со "AMG" на едната страна и "30" на другата.
Светло зелена, овална, филм обложена таблета означена со "AMG" на едната страна и "60" на другата.
Светло зелена, овална, филм обложена таблета означена со "AMG" на едната страна и "90" на другата.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

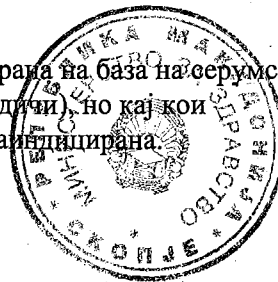
4.1 Терапевтски индикации

Третман ан секундарен хиперпаратироидизам (НРТ) кај пациенти во краен стадиум на ренална болест (ESRD) на терапија на одржување со дијализа.

Мимпара може да се употребува и како дел од терапевтскиот режим кој вклучува фосфатни врзувачи и/или стероли на Витамин Д, соодветно (види во делот 5.1).

Редукција на хиперкалцемија кај пациенти со:

- Паратироиден карцином.
- примарен НРТ за кој паратироидектомија би била индицирана на база на серумските калциумови нивоа (дефинирано со релевантни третман водичи), но кај кои паратироидектомија не е клинички соодветна или е контраиндицирана.



4.2 Дозирање и метод на администрација

Секундарен хиперпаратироидизам

Возрасни и постари лица (> 65 години)

Препорачана почетна доза за возрасни е 30 mg еднаш дневно. Мимпара треба да се титрира на секои 2 до 4 недели до максимална доза од 180 mg еднаш дневно за да се постигне целна количина паратиroidен хормон (PTH) кај пациенти на дијализа помеѓу 150-300 pg/ml (15.9-31.8 pmol/l) во комплетната PTH (iPTH) анализа. PTH нивоата треба да се одредуваат најмалку 12 часа по дозирање со Мимпара. Треба да се направи референца со моменталните терапевтски водичи.

PTH треба да се мери 1 до 4 недели по иницијација или дозно прилагодување на Мимпара. PTH треба да се мониторира приближно на секои 1-3 месеци за време на одржувањето. За одредување на PTH нивоата може да се употребуваат или комплетниот PTH (iPTH) или био-комплетниот PTH (biPTH); третманот со Мимпара не ја менува врската помеѓу iPTH и biPTH.

За време на дозната титрација, серумските калциумови нивоа треба фреквентно да се мониторираат и за време од една недела од започнувањето или дозното прилагодување на Мимпара. Еднаш кога дозата за одржување ќе се одреди, серумските калциумови нивоа треба да се мерат приближно на месечна база. Ако серумските калциумови нивоа се намалат под нормалниот ранг, треба да се превземат соодветни мерки, вклучувајќи прилагодување или истовремена терапија (види во делот 4.4).

Деца и адолесценти

Мимпара не е индицирана за употреба кај деца и адолесценти поради недостаток на податоци за сигурноста и ефикасноста (види во делот 4.4).

Паратиroidен карцином и примарен хиперпаратироидизам

Возрасни и постари пациенти (> 65 години)

Препорачана почетна доза Мимпара за возрасни е 30 mg два пати дневно. Дозата Мимпара треба да се титрира на секои 2 до 4 недели преку секвенцијални дози од 30 mg два пати дневно, 60 mg два пати дневно, 90 mg два пати дневно, и 90 mg три или четири пати дневно, колку што е потребно за редуцирање на концентрацијата на калциум во серумот до или под горната граница на нормалата. Максималната доза употребена во клинички студии била 90 mg четири пати дневно.

Серумскиот калциум треба да биде мерен за време од 1 недела по започнување или прилагодување на дозата Мимпара. Еднаш кога дозата за одржување ќе се одреди, серумските калциумови нивоа треба да се мерат на секои 2-3 месеци. По титрација до максималната доза Мимпара, серумскиот калциум треба периодично да се мониторира; ако не се одржат клинички релевантни редукции на серумскиот калциум, треба да се земе во обзир прекин на терапијата со Мимпара (види во делот 5.1).

Деца и адолесценти

Мимпара не е индицирана за употреба кај деца и адолесценти поради недостаток на податоци за сигурноста и ефикасноста (види во делот 4.4).



Хепатално оштетување

Не е потребна промена на почетната доза. Мимпара треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со умерено до тешко хепатално оштетување и третманот треба внимателно да се мониторира за време на дозната титрација и континуируаниот третман (види во деловите 4.4 и 5.2).

Метод на администрација

За орална употреба. Се препорачува Мимпара да се зема со храна или кратко потоа, бидејќи студиите покажале дека биорасположивоста на цинакалцет е покачена кога се зема со храна (види во делот 5.2). Таблети треба да се земаат цели а не поделени.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост кон активната супстанција или некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и претпазливост при употреба

Серумски калциум

Третманот со Мимпара не треба да се започне кај пациенти со серумски калциум (коригиран за албумин) под долната граница на нормалниот ранг.

Кај возрасни и педијатриски пациенти третирани со Мимпара, биле пријавени живото-загрозувачки случаи и фатални исходи поврзани со хипокалцемија. Манифестациите на хипокалцемија може да вклучуваат парастезии, мијалгии, грчеви, тетанија и конвулзии. Намалувањето на серумскиот калциум може исто така да го продолжи QT интервалот, потенцијално резултирајќи со вентрикуларна аритмија секундарна на хипокалцемијата. Случаи на QT пролонгирање и вентрикуларна аритмија биле пријавени кај пациенти третирани до цинакалцет (види во делот 4.8). Се препорачува претпазливост кај пациенти со останати ризик фактори за QT пролонгирање, како што се пациенти со познат конгенитален долг QT синдром или пациенти кои примаат медицински производи за кои е познато дека предизвикуваат пролонгирање на QT.

Бидејќи цинакалцетот го намалува серумскиот калциум, пациентите треба внимателно да се мониторираат заради појава на хипокалцемија (види во делот 4.2). Серумскиот калциум треба да се мери во рок од 1 недела по започнување или дозно прилагодување на Мимпара. Еднаш кога дозата за одржување ќе се воспостави, серумскиот калциум треба да се мери приближно на месец.

Во случаи кога серумските калциумови нивоа паднат под 8.4 mg/dl (2.1 mmol/l) и/или се појават симптоми на хипокалцемија, се препорачува следново:

Вредности на серумскиот калциум или клинички симптоми на хипокалцемија	Препораки
< 8.4 mg/dl (2.1 mmol/l) и > 7.5 mg/dl (1.9 mmol/l), или при појава на клинички симптоми на хипокалцемија	Врзувачки фосфати што содржат калциум, стероли на витамин Д и/или прилагодени калциумови концентрации на дијализната течност, може да се употребат за покачување на серумскиот калциум, согласно клиничката проценка.
< 8.4 mg/dl (2.1 mmol/l) и > 7.5 mg/dl (1.9 mmol/l) или перзистентни симптоми на хипокалцемија и покрај обидите за покачување на серумскиот калциум	Намалување или повлекување на дозата Мимпара.

≤ 7.5 mg/dl (1.9 mmol/l) или перзистентни симптоми на хипокалцемија и витамин Д кој не може да се покачи	Да се запре со администрација на Мимпара додека серумските калциумови нивоа не достигнат 8.0 mg/dl (2.0 mmol/l) и /или симптомите на хипокалцемија се повлечат. Третманот треба повторно да се започне со употреба на следната најниска доза Мимпара.
---	--

Кај CKD пациенти кои примаат дијализа, на кои им била дадена Мимпара, приближно 30% од пациентите имале најмалку една вредност за серумскиот калциум помала од 7.5 mg/dl (1.9 mmol/l).

Цинакалцет не е индициран за CKD пациенти кои не се на дијализа. Истражувачките студии покажале дека CKD пациентите кои не се на дијализа, третирани со цинакалцет имале зголемен ризик од хипокалцемија (серумските нивоа на калциум < 8.4 mg/dl [2.1 mmol/l]) споредено со цинакалцет-третираните CKD пациенти на дијализа, што може да е поради ниските основни калциумови нивоа и/или присуство на резидуална бубрежна функција.

Грчеви

Во клиничките студии, грчеви биле забележани кај 1.4% од пациентите третирани со Мимпара и 0.7% кај плацебо третираните пациенти. Додека основата на пријавената разлика во стапката на грчеви не е јасна, почетокот на грчевите е намален преку сигнификантна редукција на серумските калциумови нивоа.

Хипотензија и/или влошување на срцевото оштетување

Во пост-маркетиншкото следење на сигурноста, изолирани, идиосинкратски случаи на хипотензија и/или влошување на постоечкото срцево оштетување биле пријавени кај пациенти со оштетена срцева функција, кај кои причинско-последичната врска со цинакалцет не можела комплетно да се исклучи и може да е посредни редукција на серумските калциумови нивоа. Податоците од клиничките студии покажале дека хипотензијата се појавила кај 7% од пациентите третирани со цинакалцет, 12% од плацебо третираните пациенти, а оштетување на срцето се појавило кај 2% од пациентите кои примале цинакалцет или плацебо.

Општо

Адинамична коскена болест може да се развие ако РТН нивоата се хронично супримиран под приближно 1.5 пати од горната граница на нормала со iPTH тест. Ако РТН нивоата се намалат под препорачаниот целен ранг кај пациенти третирани со Мимпара, дозата Мимпара и/или стеролите на витамин Д треба да се намалат или терапијата да се прекине.

Тестостеронски нивоа

Тестостеронските нивоа се често под нормалниот праг кај пациенти во краен стадиум на ренална болест. Во клиничка студија кај ESRD пациенти на дијализа, слободните тестостеронски нивоа се намалиле за средна вредност од 31.3% кај пациентите третирани со Мимпара и за 16.3% кај плацебо-третираните пациенти по 6 месечен третман. Една отворена екстензија на оваа студија не покажала понатамошни редукции на слободните и вкупни тестостеронски концентрации за период преку 3 години кај пациентите третирани со Мимпара. Клиничката сигнификантност на овие редукции кај серумскиот тестостерон е непозната.

Хепатално оштетување

Заради потенцијалот од 2 до 4 пати повисоки плазма нивоа на цинакалцет кај пациенти со умерено до тешко хепатално оштетување (Child-Pugh класификација), Мимпара треба да се



употребува со претпазливост кај овие пациенти и третманот треба внимателно да се мониторира (види во деловите 4.2 и 5.2).

Лактоза

Пациенти со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, недостаток на Lарр лактаза или глюкозно-галактозна малапсорпција, не треба да го користат овој лек.

4.5 Интеракции со останати медицински производи и други форми на интеракции

Ефекти на останатите лекови врз цинакалцет

Цинакалцет се метаболизира делумно преку ензимот CYP3A4. Кoadминистрација на 200 mg конкурентен кетоназол, силен инхибитор на CYP3A4, предизвикува приближно 2-пати зголемување на нивоата на цинакалцет. Може да е потребно прилагодување на дозата на Мимпара ако пациентот кој прима Мимпара ја започнува или ја прекинува терапијата со силен инхибитор (пр. кетоназол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индуктор (пр. рифампицин) на овој ензим (види дел 4.4).

Ин витро податоците индицираат дека цинакалцет делумно се метаболизира преку CYP1A2. Пушењето го индуцира CYP1A2; било забележано дека клиренсот на цинакалцет 36-38% бил повисок кај пушачи отколку кај непушачи.. Ефектот на CYP1A2 инхибиторите (пр. флувоксамин, ципрофлоксацин) врз плазма нивоата на цинакалцет не бил студиран. Може да е потребно дозно прилагодување ако пациентот започне или прекине да пуши или ако се започне или прекине истовремен третман со силен CYP1A2 инхибитор.

Калциум карбонат: коадминистрација на калциум карбонат (единечна доза од 1,500 mg) не ја променила фармакокинетиката на цинакалцет.

Севеламер: Кoadминистрацијата на севеламер (2400 mg три пати дневно) немала влијание врз фармакокинетиката на цинакалцет..

Пантопразол: коадминистрација на пантопразол (80 mg еднаш дневно) не ја променила фармакокинетиката на цинакалцет.

Ефекти на цинакалцет врз останатите лекови

Медицински производи кои се метаболизираат преку ензимот P450 2D6 (CYP2D6): цинакалцет е силен инхибитор на CYP2D6. Може да е потребно дозно прилагодување на истовремено дадените медицински производи кога Мимпара се администрира со индивидуално титрирани супстанции со тесен терапевтски индекс кои воглавно се метаболизираат преку CYP2D6 (пр. флекаинид, пропafenон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин) (види дел 4.4).

Дезипрамин: истовремена администрација на 90 mg цинакалцет еднаш дневно со 50 mg дезипрамин, трицикличен антидепресив, примарно метаболизиран преку CYP2D6, сигнификантно ја зголемува расположивоста на дезипрамин 3.6-пати (90 % CI 3.0, 4.4) кај CYP2D6 екстензивни метаболизери.

Варфарин: повеќекратни орални дози цинакалцет немале влијание на фармакокинетиката или фармакодинамиката (мерено со протромбинско време и фактор на згрутчување VII) на варфарин.

Недостаток од ефект на цинакалцет врз фармакокинетиката на R- и S-варфарин и одсуство на авто-индукција при повеќекратно дозирање кај пациенти, индицира дека цинакалцет не е индуктор на CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9 кај луѓе.



Мидазолам: коадминистрација на цинакалцет (90 mg) со орално администриран мидазолам (2 mg), субстрат на CYP3A4 и CYP3A5, не ја променил фармакокинетиката на мидазолам. Овие податоци сугерираат дека цинакалцет не би влијаел на фармакокинетиката на оние класи на лекови кои се метаболизираат преку CYP3A4 и CYP3A5, како што се одредени имуносупресиви, вклучувајќи ги циклоспорин и такролимус.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Бременост

Нема клинички податоци од употребата на цинакалцет кај бремени жени. Студиите кај животни не индицираат директни штетни влијанија во однос на бременоста, породувањето и постнаталниот развој. Во студии кај бремени стаорци и зајаци не била забележана ембрионална/фетална токсичност, со исклучок на намалена тежина на феталното тело кај стаорци при дози поврзани со токсичност кај мајката (види дел 5.3). Мимпара треба да се употребува при бременост само ако потенцијалниот бенефит го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот.

Доење

Не е познато дали цинакалцет се излучува во човечкото млеко. Цинакалцет се екскретира во млекото на стаорци кои лачат млеко со висока стапка во млекото и плазмата. По внимателна евалуација на бенефитот и ризикот, треба да се донесе одлука за прекин или на доењето или на третманот со Мимпара.

Фертилитет

Нема клинички податоци поврзани со ефектот на цинакалцет врз фертилитетот. Немало ефекти врз фертилитетот кај студиите со животни.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

Не биле изведени студии за ефекти врз способноста за возење и управување со машини. Како и да е, одредени несакани реакции може да влијаат врз способноста за возење и управување со машини (види дел 4.8).

4.8 Несакани ефекти

а) Резиме на сигурносниот профил

Секундарен хиперпаратироидизам, паратироиден карцином и примарен хиперпаратироидизам

Базирано на достапните податоци од пациенти кои примале цинакалцет во плацебо контролирани студии и студии со по еден огранок, најчесто пријавуваните несакани реакции биле наузеа и повраќање. Истите биле благи и умерени во тежина и транзитни по природа кај најголемиот број пациенти. Прекилот на терапијата како резултат на несаканите ефекти, бил главно поради наузеата и повраќањето.

б) Табеларен приказ на несаканите реакции

Несаканите реакции, кои се сметаат за барем возможно приписливи на третманот со цинакалцет во плацебо контролирани студии и студии со по еден огранок, базирано на испитување со најдобра евиденција на причинско последициен однос, се наброени подолу со употреба на следниве конвенции: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); многу ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/10,000$).



Инциденцата на несакани реакции од контролирани клинички студии и пост-маркетиншкото искуство се:

MedDRA класификација	Инциденца	Несакана реакција
Пореметувања на имуниот систем	Чести*	Реакции на преосетливост
Пореметувања на метаболизмот и исхраната	Чести	Анорексија
	Чести	Намалување на апетитот
Пореметувања на нервниот систем	Чести	Грчеви†
	Чести	Вртоглавица
	Чести	Парестеија
Срцеви пореметувања	Чести	Главоболка
	Непознато*	Влошување на срцевата инсуфициенција†
	Непознато*	QT пролонгирање и вентрикуларна аритмија секундарна на хипокалцемијата†
Васкуларни пореметувања	Чести	Хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања	Чести	Инфекции на горниот респираторен тракт
	Чести	Диспнеа
	Чести	Кашлица
Гастроинтестинални пореметувања	Многу чести	Наузеа
	Многу чести	Повраќање
	Чести	Диспепсија
	Чести	Диареа
	Чести	Абдоминална болка
	Чести	Абдоминална болка – горе
	Чести	Констипација
Пореметувања на кожата и поткожното ткиво	Чести	Рап
Пореметувања на мускуло-скелетното и сврзно ткиво	Чести	Мијалгија
	Чести	Мускулни грчеви
	Чести	Болка во грбот
Општи пореметувања и состојби на местото на администрација	Чести	Астенија
Истражувања	Чести	Хипокалцемија†
	Чести	Хиперкалцемија
	Чести	Редуцирани тестостеронски нивоа†

† види дел 4.4

* види дел Ц

ц) Опис на избраните несакани реакции

Реакции на преосетливост

За време на пост-маркетиншката употреба на Мимпара, биле идентификувани реакции на преосетливост вклучувајќи ангиоедем и уртикарија. Фреквенцијата на индивидуалните преферирани термини вклучувајќи ангиоедем и уртикарија не можат да се одредат од достапните податоци.



Хипотензија и/или влошување на срцевата инсуфициенција

Имало пријави на идиосинкротски случаи на хипотензија и/или влошување на срцевата инсуфициенција кај цинакалцет третираните пациенти со општетена срцева функција во пост-маркетиншкото следење на сигурноста, фреквенциите не може да се одредат од достапните податоци.

QT пролонгирање и вентрикуларна аритмија секундарна на хипокалцемијата

За време на пост-маркетиншката употреба на Мимпара, биле идентификувани QT пролонгирање и вентрикуларна аритмија секундарна на хипокалцемијата, фреквенциите не може да се одредат од достапните податоци (види дел 4.4).

д) Педијатриска популација

Мимпара не е индицирана за употреба кај педијатриски пациенти. Сигурноста и ефикасноста на Мимпара кај педијатриска популација не била одредена. Кај педијатриски пациент од клиничка студија, со тешка хипокалцемија бил пријавен фатален исход (види дел 4.4).

4.9 Предозирање

Дози титрирани до 300 mg еднаш дневно, биле безбедно администрирани на пациенти кои примале дијализа.

Предозирањето со Мимпара може да доведе до хипокалцемија. Во случај на предозирање, пациентите треба да се мониторираат заради знаци и симптоми на хипокалцемија и третманот треба да биде симптоматичен и супортивен. Бидејќи цинакалцет има висок афинитет за врзување со протеини, хемодијализата не е ефективен третман при предозирање.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамски особини

Фармакотерапевтска група: калциумова хомеостаза, анти-паратироидни агенси. АТЦ код: H05BX01.

Механизам на делување

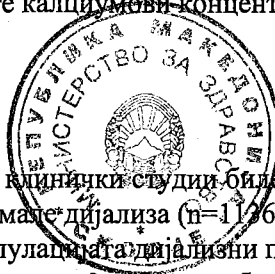
Калциумскиот сензорен рецептор на површината на примарната клетка на паратиroidните жлезди е главен регулатор на секрецијата на PTH. Цинакалцет е калцимиметичен агенс кој директно ги намалува PTH нивоата преку покачување на осетливоста на калциумскиот сензорен рецептор до екстрацелуларниот калциум. Редукцијата на PTH е поврзана со истовремено намалување на серумските нивоа на калциум.

Редукцијата на нивоата на PTH корелира со концентрацијата на цинакалцет.

По постигнување на рамнотежна состојба, серумските калциумови концентрации остануваат константни за време на дозниот интервал.

Секундарен хиперпаратироидизам

Три, 6-месечни, двојно слепи, плацебо контролирани клинички студии биле изведени кај ESRD пациенти со неконтролиран секундарен НРТ кои примале дијализа (n=1136). Демографските и основни карактеристики биле репрезентативни за популацијата дијализни пациенти со секундарен НРТ. Главните основни iPTH концентрации низ 3-те студии биле 733 и 683 pg/ml



(77.8 и 72.4 pmol/l) за цинакалцет и плацебо групите, соодветно. 66% од пациентите примале стероли на витамин Д при влегувањето во студијата и > 90% примале фосфатни врзувачи. Биле забележани значителни редукции на iPTH, серумскиот калциум-фосфор производ (Ca x P), калциумот и фосфорот кај цинакалцет третираниите пациенти споредено со плацебо третираниите пациенти кои примале стандардна нега и резултатите биле доследни низ 3-те студии. Во секоја студија, примарната завршна точка (пропорција на пациенти со $iPTH \leq 250 \text{ pg/ml}$ ($\leq 26.5 \text{ pmol/l}$)) била постигната од 41%, 46% и 35% од пациентите кои примале цинакалцет, споредено со 4%, 7% и 6% од пациентите кои примале плацебо. Приближно 60% пациентите третирани со цинакалцет постигнале $\geq 30\%$ редукција на iPTH нивоата и овој ефект бил доследен низ спектрумот од основни iPTH нивоа. Главната редукција на серумските Ca x P, калциум и фосфор била 14%, 7% и 8%, соодветно.

Редукциите на iPTH и Ca x P биле одржани во време од 12 месеци од третманот. Цинакалцет ги намалил нивоата на iPTH и Ca x P, калциум и фосфор независно од основните iPTH или Ca x P нивоа, дијализниот модалитет (PD споредено HD), времетраењето на дијализата и администрацијата или одсуство на истата на стероли на витамин Д.

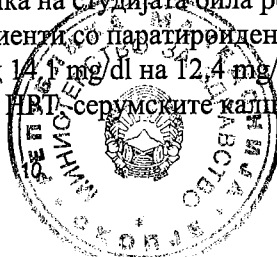
Редукцијата на PTH била поврзана со несигнификантни редукции на маркерите на коскениот метаболизам (коскено специфична алкална фосфатаза, N-телопептид, процесот на изградба/разградба на коските и коскена фиброза). Во “post-hoc” анализите од извлечените податоци од 6 и 12 месечните клинички студии, Kaplan-Meier прогнозите на коскените фрактури и паратироидектомија биле пониски во групата на цинакалцет споредено со контролната група.

Истражувачките студии кај пациенти со CKD и секундарен HPT кои не биле подвргнати на дијализа индицираат дека цинакалцет ги редуцирал нивоата на PTH до сличен степен како и кај пациенти со ESRD и секундарен HPT кои примале дијализа. Како и да е, ефикасноста, безбедноста, оптималните дози и целниот третман не биле одредени во третман на преддијализни пациенти со ренална инсуфициенција. Овие студии покажуваат дека CKD пациентите кои не подлежат на дијализа, третирани со цинакалцет, имаат зголемен ризик од хипокалцемија споредено со цинакалцет третирани ESRD пациенти кои примаат дијализа, што може да биде поради ниските основни нивоа на калциум и/или присуството на резидуална бубрежна функција.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events – Евалуација на терапијата со цинакалцет хидрохлорид во намалување на кардиоваскуларните случаи) била рандомизирана, двојно слепа клиничка студија, која споредувала цинакалцет хидрохлорид со плацебо во редукција на ризикот од севкупниот mortalитет и кардиоваскуларните случаи кај 3,883 пациенти со секундарен HPT и CKD, кои биле на дијализа. Студијата не ја исполнила својата примарна цел за демонстрирање на намалување на ризикот од севкупниот mortalитет или кардиоваскуларните случаи вклучувајќи миокардијален инфаркт, хоспитализација на нестабилна ангина, срцева инсуфициенција или периферен васкуларен случај (HR 0.93; 95% CI: 0.85, 1.02; $p = 0.112$). По прилагодување на основните карактеристики во секундарна анализа, HR за примарната композитна крајна точка бил 0.88; 95% CI: 0.79, 0.97.

Паратироиден карцином и примарен хиперпаратироидизам

Во една студија, 46 пациенти (29 со паратироиден карцином и 17 со примарен HPT и тешка хиперкалцемија кај кои имало неуспех кон паратироидектомијата или истата била контраиндицирана) примале цинакалцет за време од 3 години (средна вредност од 328 дена за пациенти со паратироиден карцином и средна вредност од 347 дена за пациенти со примарен HPT). Цинакалцет бил администриран при дозен ранг од 30 mg два пати дневно до 90 mg четири пати дневно. Примарната завршна точка на студијата била редукција на серумскиот калциум од $\geq 1 \text{ mg/dl}$ ($\geq 0.25 \text{ mmol/l}$). Кај пациентите со паратироиден карцином, средната вредност на серумскиот калциум опаднала од 14.1 mg/dl на 12.4 mg/dl (3.5 mmol/l на 3.1 mmol/l), додека кај пациенти со примарен HPT серумските калциумови нивоа опаднале од



12.7 mg/dl на 10.4 mg/dl (3.2 mmol/l на 2.6 mmol/l). Осумнаесет од 29 пациенти (62 %) со паратироиден карцином и 15 од 17 субјекти (88 %) со примарен НРТ постигнале редукција на серумскиот калциум од ≥ 1 mg/dl (≥ 0.25 mmol/l).

Во 28 неделна, плацебо контролирана студија, биле вклучени 67 пациенти со примарен НРТ кои ги исполнувале критериумите за паратироидектомија врз база на коригиран вкупен серумски калциум (> 11.3 mg/dl (2.82 mmol/l) но ≤ 12.5 mg/dl (3.12 mmol/l)), но кои не можеле да подлежат на паратироидектомија. Цинакалцет бил започнат при доза од 30 mg два пати дневно и титрирано за одржување коригирани вкупни серумски калциумски концентрации во нормален опсег. Значително повисок процент на цинакалцет третираните пациенти постигнале средна корекција на вкупни серумски калциумови концентрации ≤ 10.3 mg/dl (2.57 mmol/l) и ≥ 1 mg/dl (0.25 mmol/l) намалување од основните во средните коригирани вкупни серумски калциумови концентрации, споредено со плацебо третираните пациенти (75.8% во однос на 0% и 84.8% во однос на 5.9% соодветно).

5.2 Фармакокинетски особини

Абсорпција

По орална администрација на Мимпара, максимум плазма концентрациите на цинакалцет се постигнуваат приближно за 2 до 6 часа. Базирано на помеѓу-студиски споредби, апсолутната биорасположивост на цинакалцет кај изгладнети субјекти е прогнозирано дека би била 20-25%. Администрацијата на Мимпара со храна резултира со приближно 50 – 80% пораст на расположивоста на цинакалцет. Покачувањата на плазма концентрациите на цинакалцет се слични, без разлика на содржината на маснотии во храната.

При дози над 200 mg, абсорпцијата е заситена веројатно поради слабата растворливост.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција е висок (приближно 1000 литри), индицирајќи екстензивна дистрибуција. Цинакалцет се врзува за плазма протеините приближно 97% и минимално се дистрибуира во црвените крвни клетки.

По абсорпција, концентрациите на цинакалцет опаѓаат на бифазен начин со иницијален полу-живот од приближно 6 часа и терминален полу-живот од 30 до 40 часа. Рамнотежни нивоа на цинакалцет се постигнуваат за време од 7 дена со минимална акумулација. Фармакокинетиката на цинакалцет не се менува во текот на времето.

Биотрансформација

Цинакалцет се метаболизира со мултипли ензими, воглавно CYP3A4 и CYP1A2 (придонесот на CYP1A2 не бил карактеризиран клинички). Главните циркулирачки метаболити се неактивни.

Базирано на *ин витро* податоци, цинакалцет е силен инхибитор на CYP2D6, но не е инхибитор на останати CYP ензими при концентрации постигнати клинички, вклучувајќи ги CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 ниту индуктор на CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4.

Елиминација

По администрација од 75 mg радиоозначена доза на здрави волонтери, цинакалцет бил брзо и екстензивно метаболизиран преку оксидација проследена со компјутерска анализа. Реналната екскреција на метаболитите била предоминантен пат на елиминација на радиоактивноста. Приближно 80% од дозата била најдена во урината и 15% во фецесот.



Линеарност/не-линеарност

AUC и $C_{\max}$ на цинакалцет растат приближно линеарно при дозен ранг од 30 до 180 mg еднаш дневно.

Фармакокинетски/фармакодинамски релаци(ја)и

Набргу по дозирањето, РТН започнува да се намалува до надир при приближно 2 до 6 часа пост-доза, кореспондирајќи со цинакалцет $C_{\max}$. Потоа, како што нивоата на цинакалцет почнуваат да опаѓаат, РТН нивото растат до 12 часа пост-доза, и потоа РТН супресијата останува приближно константна до крајот на еднодневниот дозен интервал. РТН нивоата во клинички студии со Мимпара биле мерени на крајот на дозниот интервал.

Постари лица: во фармакокинетиката на цинакалцет нема клинички релевантни разлики кои се должат на возраста.

Ренална инсуфициенција: фармакокинетичкиот профил на цинакалцет кај пациенти со блага, умерена и тешка ренална инсуфициенција и оние на хемодијализа или перитонеална дијализа е споредлива со онаа кај здрави волонтери.

Хепатална инсуфициенција: благо хепатално оштетување не влијаело забележително на фармакокинетиката на цинакалцет. Споредено со субјекти со нормална функција на црниот дроб, просечното AUC на цинакалцет било приближно 2-пати повисоко кај субјекти со умерено оштетување и приближно 4-пати повисоко кај субјекти со тешко оштетување. Средниот полу-живот на цинакалцет е продолжен за 33% и 70% кај пациенти со умерено и тешко хепатално оштетување, соодветно. Врзувањето за протеини од страна на цинакалцет не е афектирано од оштетената хепатална функција. Бидејќи дозите се титрираат за секој субјект базирано на параметрите за безбедност и ефикасност, не се потребни додатни дозни прилагодувања за субјекти со хепатално оштетување (види делови 4.2 и 4.4).

Пол: Клиренсот на цинакалцет може да е понизок кај жени отколку кај мажи. Бидејќи дозите се титрираат за секој субјект, не се потребни додатни дозни прилагодувања базирано на полот.

Педијатриска популација: Фармакокинетиката на цинакалцет била студирана кај 12 педијатриски пациенти (6-17 години) со СКД кои примале дијализа по единечна, орална доза од 15 mg. Средните AUC и $C_{\max}$ вредности (23.5 (ранг 7.22 до 77.2) ng*hr/ml и 7.26 (ранг 1.80 до 17.4) ng/ml, соодветно) биле во приближно 30% од средните вредности за AUC и $C_{\max}$ вредностите забележана кај единечна студија кај здрави возрасни, по единечна доза од 30 mg (33.6 (ранг 4.75 до 66.9) ng*hr/ml и 5.42 (ранг 1.41 до 12.7) ng/ml, соодветно). Поради ограничените податоци кај педијатриски пациенти, потенцијалот за повисока изложеност кај полесен/помлад во однос на потешок /постар педијатриски субјект за дадена доза цинакалцет не може да биде исклучена. Фармакокинетиката кај педијатриски субјекти по повеќекратни дози не била студирана.

Пушење: Клиренсот на цинакалцет е повисок кај пушачи отколку кај непушачи, веројатно поради индукцијата на CYP1A2-посредуваниот метаболизам. Ако пациентот престане или започне со пушење, плазма нивоата на цинакалцет може да се променат и да биде потребно прилагодување на дозата.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Цинакалцет не бил тератоген кај зајаци кога се дава при доза од 0.4 пати, базирано на AUC, од максималната човечка доза за секундарен НРТ (180 mg дневно). Не-тератогената доза кај стаорци била 4.4 пати, базирано на AUC, од максималната човечка доза за секундарен НРТ. Немало ефекти врз фертилитетот кај мажјаци и жени при изложувања до 4 пати човечка доза од 180 mg/дневно (безбедносните граници кај мала популација на пациенти на кои им се

администрира максимална клиничка доза од 360 mg дневно би била приближно половина од онаа дадена погоре).

Кај бремени стаорци, имало мало намалување на телесната тежина и конзумацијата на храна при највисоката доза. Намалена фетална тежина била забележана кај стаорци при дози каде женките имале тешка хипокалцемија. Се покажало дека цинакалцет ја преминува плацентата кај зајаци.

Цинакалцет не покажал било каков генотоксичен или карциногенетски потенцијал. Безбедносните граници од токсиколошките студии се мали поради дозно-лимитирачката хипокалцемија забележана во животинските модели. Биле забележани катаракта и заматување на леќите при повторени дози во токсиколошки и карциногенетски студии кај глодари, но не биле забележани кај кучиња или мајмуни или во клинички студии каде била мониторирана формацијата катаракта. Катаракта е познато дека се појавува кај глодари како резултат на хипокалцемија.

Во *ин витро* студии, IC₅₀ вредностите за серотонинскиот транспортер и K_{ATP} каналите било најдено дека се 7 и 12 пати поголеми, соодветно, од EC₅₀ за калциум-сензорниот рецептор добиени при истите експериментални услови. Клиничката релевантност е непозната, како и да е, потенцијалот на цинакалцет за делување на овие секундарни цели не може целосно да се исклучи.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ

Листа на ексципиенси

Таблетно јадро

Прежелатинизиран скроб (пченкарен)
Микрокристална целулоза
Повидон
Кросповидон
Магнезиум стеарат
Колоидален безводен силициум

Таблетна обвивка

Карнауба восок
“Opadry II green”:

(лактоза монохидрат, хипромелоза, титаниум диоксид (E171), глицерол триацетат, “FD&C Blue” (E132), жолт железо оксид (E172))

“Opadry clear”:

(хипромелоза, макрогол)

6.2 Инкомпатибилитет

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

Блистер: 5 години.

6.4 Посебни предупредувања за чување

Медицинскиот производ не бара посебни услови за чување.



6.5 Природа и состав на пакувањето

AcIar/PVC/PVAc/Алуминиумски блистер кој содржи 14 таблети. Пакување од 2 блистери (28 таблети) во кутија.

Не сите пакувања може да се достапни на пазарот.

6.6 Посебна претпазливост при одстранување

Нема посебни барања за одстранување.

Неупотребената количина медицински производ или отпаден материјал треба да се одстранат во согласност со локалните законски прописи.

7. СОПСТВЕНИК НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Неокор Медика доо Скопје
ул. Св. Кирил и Методиј 50
Скопје, Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Мимпара 30 mg филм обложени таблети - 15- 1649/14

Мимпара 60 mg филм обложени таблети - 15- 1650/14

Мимпара 90 mg филм обложени таблети - 15- 1651/14

9. ДАТУМ НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА/ОБНОВА НА АВТОРИЗАЦИЈА

Датум на прва авторизација: 29.11.2012

Датум на последна обнова:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Детални информации за овој производ се достапни на веб страната на Европската Медицинска Агенција <http://www.ema.europa.eu/>.

